

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-132416

(43)Date of publication of application : 28.05.1993

(51)Int.Cl.

A61K 9/14
A61K 9/16
A61K 47/14
A61K 47/44
// A61K 31/44

(21)Application number : 04-122681

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 15.04.1992

(72)Inventor : AKIYAMA YOKO
NAGAHARA NAOKI
HIRAI SHINICHIRO

(30)Priority

Priority number : 40311674 Priority date : 19.04.1991 Priority country : JP
40322515 09.08.1991

JP

(54) MATRIX ADHERENT TO MUCOSA OF ALIMENTARY TRACT, PREPARATION AND COATING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To effectively use a medicinal component for organisms by sticking a preparation to mucosa of alimentary tract to prolong a retention time in the alimentary tract.

CONSTITUTION: A matrix solid at normal temperature having a substance such as acrylic acid-based polymer to cause viscosity with water at least in the vicinity of the surface layer of matrix particles comprising a polyglycerol fatty acid ester and lipid and a medicinal component. The matrix particles comprising the polyglycerol fatty acid ester and the lipid and the medicinal component in the matrix may be coated with a coating agent containing at least a viscous substance. A solid preparation such as fine granule or granule contains the matrix.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

15.04.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3272029

[Date of registration] 25.01.2002

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-132416

(43) 公開日 平成5年(1993)5月28日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/14	G	7329-4C		
	K	7329-4C		
9/16	G	7329-4C		
	K	7329-4C		
47/14	B	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数6(全17頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-122681	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成4年(1992)4月15日	(72) 発明者	秋山 洋子 大阪府茨木市春日1丁目16番7-403号
(31) 優先権主張番号	特願平3-116745	(72) 発明者	永原 直樹 兵庫県尼崎市武庫町4丁目1番4号
(32) 優先日	平3(1991)4月19日	(72) 発明者	平井 真一郎 京都府京都市下京区油小路正面下る玉本町 201番地
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 鍛田 充生
(31) 優先権主張番号	特願平3-225155		
(32) 優先日	平3(1991)8月9日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 消化管粘膜付着性マトリックス、製剤およびコーティング剤

(57) 【要約】

【目的】 製剤を消化管粘膜に付着させて消化管内の滞留時間を長くし、薬効成分を生体により有効に利用させる。

【構成】 ポリグリセリン脂肪酸エステル又は脂質と薬効成分とを含むマトリックス粒子の少なくとも表層近傍に、アクリル酸系重合体などの水で粘性を生じる物質が分散している、常温で固体のマトリックス。マトリックスは、ポリグリセリン脂肪酸エステル又は脂質と薬効成分とを含むマトリックス粒子が、少なくとも粘性物質を含有するコーティング剤でコーティングされていてもよい。細粒剤又は顆粒剤などの固形製剤は前記マトリックスを含有する。

(2)

特開平5-132416

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリグリセリン脂肪酸エステル又は脂質と薬効成分とを含むマトリックス粒子の少なくとも表層近傍に、水で粘性を生じる物質が分散している、常温で固体の消化管粘膜付着性マトリックス。

【請求項2】 ポリグリセリン脂肪酸エステル又は脂質と薬効成分とを含むマトリックス粒子が、水で粘性を生じる物質を含有するコーティング剤でコーティングされている、常温で固体の消化管粘膜付着性マトリックス。

【請求項3】 請求項1または2記載のマトリックスを含有する固形製剤。

【請求項4】 細粒剤又は顆粒剤である請求項3記載の固形製剤。

【請求項5】 少なくとも、水で粘性を生じる物質を含有するコーティング剤。

【請求項6】 ポリグリセリン脂肪酸エステル、脂質、腸溶性ポリマー、および水不溶性ポリマーからなる群から選択された少なくとも1つの成分を含む請求項5記載のコーティング剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、粘膜付着性が付与され、消化管内での滞留時間が長く、持続性の高い消化管粘膜付着性マトリックス、このマトリックスを用いた製剤、および製剤に粘膜付着性を付与できるコーティング剤に関する。

【0002】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】 薬効成分の放出制御性 (controlled release) 製剤、特に持続性製剤は、薬効成分の効力を持続させて投与回数を少なくできるとともに、血中の薬効成分濃度の急激な立ち上がりを抑制して副作用を軽減でき、血中濃度を長時間一定に保つなどの利点がある。そこで、放出制御性製剤について、薬効成分、製剤化、製剤の形態などの面から種々の検討がなされている。例えば、放出制御性製剤には、薬効成分を含む核が膜によって被覆されたカプセルタイプ、薬効成分の放出制御層中に薬効成分が分散したマトリックスタイプなどが知られている。これらの製剤は、通常、錠剤、カプセル剤、あるいは顆粒剤の形態である。

【0003】 一方、多くの薬効成分は、小腸で吸収され大腸での吸収は少ない。また、経口投与により服用した薬効成分が大腸に到達する時間は、ヒトで5～6時間といわれている。

【0004】 しかしながら、経口投与の場合、放出制御性製剤により薬効成分の放出を緻密にコントロールしても、消化管内での滞留時間に限りがあるため、吸収部位で薬効成分が効率よく吸収されず、薬効成分が利用されないまま排泄されてしまう。また、直接作用により効果が発現する薬効成分では、作用部位との接触時間が短い

2

と、前記と同様に、排出されてしまう。特に薬効成分が難溶性である場合、その薬理活性を有効に活用できない。従って、従来の製剤では、さらに長時間に亘り薬効成分を吸収させることが困難である。

【0005】 ヨーロッパ特許公開公報0368247A3号には、ポリグリセリン脂肪酸エステルを含む常温で固体のマトリックスに、薬効成分が分散しているマトリックス剤が開示されている。また、ヨーロッパ特許公開公報0406856A2号には、FGF組成物として、ポリグリセリン脂肪酸エステルを用いた造粒物が開示されている。さらに、ヨーロッパ特許公開公報0455391号には、融点40～80℃の粒状ポリグリセリン脂肪酸エステルと、薬物を含む粉体とを加熱・流動させて得られる造粒物について提案されている。

【0006】 しかし、これらの先行文献には、消化管粘膜付着性を有する製剤については記載されていない。

【0007】 本発明の目的は、消化管粘膜に付置して、消化管内での滞留時間を長くし、また吸収部位における吸収を促進させて、薬効成分が生体により有効に利用される消化管粘膜付着性マトリックスを提供することにある。

【0008】 本発明の他の目的は、消化管内の特定の部位に付着し、薬効成分を生体に直接作用させることができる消化管粘膜付着性マトリックスを提供することにある。

【0009】 本発明のさらに他の目的は、薬効成分が難溶性であっても、薬効成分を有効に利用できる消化管粘膜付着性マトリックスを提供することにある。

【0010】 本発明の他の目的は、上記の如き優れた特性を有する製剤を提供することにある。

【0011】 本発明のさらに他の目的は、消化管粘膜に対する付着性を付与できるコーティング剤を提供することにある。

【0012】

【発明の構成】 本発明者らは、製剤中に、水で粘性を生じる物質（以下、粘性物質という）を含有させるか、粘性物質を含むコーティング剤で製剤をコーティングすることにより、薬効成分の作用時間を延長できることを見出し、本発明を完成した。

【0013】 すなわち、本発明は、ポリグリセリン脂肪酸エステル又は脂質と薬効成分とを含むマトリックス粒子の少なくとも表層近傍に、粘性物質が分散している、常温で固体の消化管粘膜付着性マトリックスを提供する。

【0014】 また、常温で固体の消化管粘膜付着性マトリックスは、ポリグリセリン脂肪酸エステル又は脂質と薬効成分とを含むマトリックス粒子が、粘性物質を含有するコーティング剤でコーティングされていてもよい。

【0015】 本発明は、前記マトリックスを含有する固形製剤、好ましくは細粒剤又は顆粒剤である固形製剤を

(3)

特開平5-132416

3

4

提供する。

【0016】さらに本発明は、少なくとも粘性物質を含有するコーティング剤を提供する。このコーティング剤は、ポリグリセリン脂肪酸エステル、脂質、腸溶性ポリマー、および水不溶性ポリマーからなる群から選択された少なくとも1つの成分を含有していてもよい。

【0017】なお、本明細書において、粘性物質により消化管粘膜付着性が発現する限り、マトリックスに、粘性物質を含まない被膜、例えば、腸溶性被膜、胃溶性被膜などの被覆が施されている場合であっても、「消化管粘膜付着性」を有するという。「表層近傍」とは、表面のみならず、前記のような被膜を含む表層の近傍をも意味する。

【0018】また、「コーティング」とは、コーティング剤により、マトリックス粒子表面全体が均一に被覆されている場合に限らず、粒子表面が部分的に被覆されている場合も含む意味に用いる。

【0019】さらに、マトリックスやポリグリセリン脂肪酸エステルなどが混合物である場合、明瞭な融点を示さず、特定の温度で軟化する場合があるが、本明細書において、「融点」とは、このような混合物が示す軟化温度をも含む意味に用いる。

【0020】前記粘性物質は、水により粘性が発現し、消化管粘膜に対して付着性を示すと共に、製剤的に許容される物質であれば特に制限されない。好ましい粘性物質は水により膨潤ないし著しく増粘する。粘性物質としては、例えば、カルボキシル基又はその塩を有するポリマー、セルロースエーテル、分子量20000以上のポリエチレングリコール、天然粘性物質などが挙げられる。これら粘性物質としては、20℃における2%水溶液の粘度が、3~50000cps、好ましくは10~30000cps、さらに好ましくは15~30000cpsを示すポリマーが好適である。但し、中和により増粘するポリマーの場合には、20℃における0.2%中和液の粘度は、100~50000cps、好ましくは100~20000cps、さらに好ましくは1500~10000cpsを示すポリマーが望ましい。これらの粘性物質は少なくとも一種使用される。上記のような粘性物質を二種以上併用してもよいことは言うまでもない。

【0021】カルボキシル基又はその塩を有するポリマーとしては、例えば、アクリル酸を構成モノマーとするアクリル酸系重合体（共重合体も含む）とその塩が挙げられる。塩としては、ナトリウム、カリウム塩などの一価の金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などの二価の金属塩などが挙げられる。アクリル酸系重合体又はその塩は、カルボキシル基58.0~63.0重量%を含み、分子量20万~600万、好ましくは100万~500万のポリマーが好ましい。好ましいアクリル酸系重

合体又はその塩には、アクリル酸単独重合体とその塩も含まれる。このようなポリマーは、局外規（1986年10月）にカルボキシビニルポリマーとして記載されている。前記ポリマーの具体例としては、例えば、カーボマー〔商品名：カーボボール（以下、カーボボールと称する） ザ ビー エフ グッドリッチ社（The B.F. Goodrich Company）〕910、934、934P、940、941、1342（NF XVII）など、ハイビスワコー103、104、105（和光純薬工業株式会社）、NOVEON AA1〔ザ ビー エフ グッドリッチ社（The B.F. Goodrich Company）の商品名〕、カルシウムポリカーボフィル（USPXXI）などが挙げられる。

【0022】セルロースエーテルとしては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-ナトリウムと略することがある）（日本薬局方第11改正、以下、日局11という）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、2906〔例えば、HPMC-65SH50、HPMC-65SH4000（信越化学工業株式会社）〕、2910〔例えば、TC-5（信越化学工業株式会社）〕（日局10）、メチルセルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム（例えばアビセルRC）（局外規）などが挙げられる。

【0023】天然粘性物質としては、例えば、ムチン、カンテン、ゼラチン、ペクチン、カラギーナン、アルギン酸ナトリウム、ローカストビングラム、キサンタンガム、トラガントガム、アラビアゴム、キトサン、プルラン、ワキシースターチなどが挙げられる。

【0024】好ましい粘性物質は、少なくとも前記アクリル酸系重合体およびその塩を含んでいる。特に好ましい粘性物質は、アクリル酸系重合体およびその塩である。

【0025】ポリグリセリン脂肪酸エステルは、ポリグリセリンと脂肪酸とのエステルである限り、モノエステル、ジエステルまたはポリエステルのものであってもよい。ポリグリセリン脂肪酸エステルは、結晶多形性を示さず、しかも、薬効成分との相互作用が殆どないという特性を有する。従って、ポリグリセリン脂肪酸エステルと共存する薬効成分は、殆ど失活せず、長期に亘り安定である。

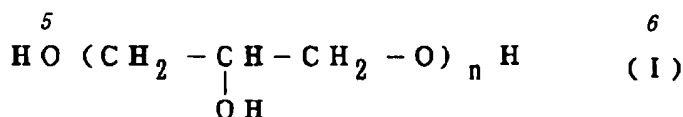
【0026】ポリグリセリンは、「1分子中にn個（環状）~n+2個（直鎖・分枝状）の尿酸基と、n-1個（直鎖・分枝状）~n個（環状）のエーテル結合を有する多価アルコール」〔“ポリグリセリンエステル” 阪本薬品工業株式会社編集、発行（1986年5月2日）第12頁〕であり、例えば下記式（I）

【0027】

【化1】

(4)

特開平5-132416



(式中、nは重合度を示し、2以上の整数である)で表される化合物などが使用できる。nは、通常、2～50、好ましくは2～20、さらに好ましくは2～10である。なお、ポリグリセリンは、直鎖状に限らず、分岐していてもよい。

【0028】このようなポリグリセリンの具体例としては、例えば、ジグリセリン、トリグリセリン、テトラグリセリン、ペンタグリセリン、ヘキサグリセリン、ヘプタグリセリン、オクタグリセリン、ノナグリセリン、デカグリセリン、ペンタデカグリセリン、エイコサグリセリン、トリアコンタグリセリンなどが挙げられる。これらのポリグリセリンの中で、例えば、テトラグリセリン、ヘキサグリセリン、デカグリセリンなどが常用される。

【0029】また、脂肪酸には、例えば、炭素数8～40、好ましくは12～22の飽和または不飽和高級脂肪酸などが含まれる。このような脂肪酸としては、例えば、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸、リシノール酸、カプリル酸、カプリン酸、ベヘニン酸などが挙げられる。これらの脂肪酸の中で、例えば、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、リシノール酸、ベヘニン酸などが好ましい。

【0030】ポリグリセリン脂肪酸エステル具体例としては、例えば、ベヘン酸ヘキサ(テトラ)グリセリド、カプリル酸モノ(デカ)グリセリド、カプリル酸ジ(トリ)グリセリド、カプリン酸ジ(トリ)グリセリド、ラウリン酸モノ(テトラ)グリセリド、ラウリン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、ラウリン酸モノ(デカ)グリセリド、オレイン酸モノ(テトラ)グリセリド、オレイン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、オレイン酸モノ(デカ)グリセリド、オレイン酸ジ(トリ)グリセリド、オレイン酸ジ(テトラ)グリセリド、オレイン酸セスキ(デカ)グリセリド、オレイン酸ペンタ(テトラ)グリセリド、オレイン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド、オレイン酸デカ(デカ)グリセリド、リノール酸モノ(ヘプタ)グリセリド、リノール酸ジ(トリ)グリセリド、リノール酸ジ(テトラ)グリセリド、リノール酸ジ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸モノ(ジ)グリセリド、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド、ステアリン酸モノ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸モノ(デカ)グリセリド、ステアリン酸トリ(テトラ)グリセリド、ステアリン酸トリ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸セスキ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド、ステアリン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド、ステアリン酸デカ(デカ)グリセリド、パルミチン酸モノ(テトラ)グリセリド、パルミチン酸モノ

(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸モノ(デカ)グリセリド、パルミチン酸トリ(テトラ)グリセリド、パルミチン酸トリ(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸セスキ(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸ペンタ(テトラ)グリセリド、パルミチン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド、パルミチン酸デカ(デカ)グリセリドなどが挙げられる。

【0031】好ましいポリグリセリン脂肪酸エステルは、例えば、ベヘン酸ヘキサ(テトラ)グリセリド(例えば、理研ビタミン(株)製、商品名ボエムJ-46Bなど)、ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(例えば、阪本薬品工業(株)製、商品名PS-310など)、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセリド(例えば、阪本薬品工業(株)製、商品名MS-310など)、ステアリン酸ペンタ(ヘキサ)グリセリド(例えば、阪本薬品工業(株)製、商品名PS-500など)、ステアリン酸セスキ(ヘキサ)グリセリド(例えば、阪本薬品工業(株)製、商品名SS-500など)、ステアリン酸モノ(デカ)グリセリドまたはそれらの混合物である。

【0032】これらのポリグリセリン脂肪酸エステルは、1種または2種以上の混合物として用いられる。

【0033】ポリグリセリン脂肪酸エステルの分子量は、通常、200～5000、好ましくは300～2000、さらに好ましくは500～2000程度である。ポリグリセリン脂肪酸エステルのHLB(Hydrophile-lipophile balance; 親水性親油性バランス)は、通常1～22、好ましくは1～15、さらに好ましくは2～9程度である。HLBは、HLBの異なる二種以上のポリグリセリン脂肪酸エステルを混合して調整してもよい。ポリグリセリン脂肪酸エステルのHLBを調整すると、薬効成分の放出性および溶出性をコントロールできる。

【0034】ポリグリセリン脂肪酸エステルは、薬効成分、粘性物質およびマトリックスの形態に応じて適宜選択することができるが、常温(約15℃)で固形のもので使用される。ポリグリセリン脂肪酸エステルの融点は、例えば、15～80℃、好ましくは30～75℃、さらに好ましくは45～75℃程度である。

【0035】2種以上のポリグリセリン脂肪酸エステルを混合物として使用する場合、マトリックスが常温で固形である限り、1種以上のポリグリセリン脂肪酸エステルは液状であってもよい。

【0036】マトリックスを構成する脂質としては、融点40～120℃、好ましくは40～90℃のものが用いられる。

【0037】脂質の具体例としては、炭素数14～22の飽和脂肪酸(例えば、ミリスチン酸、パルミチン酸、

(5)

特開平5-132416

7

8

ステアリン酸、ベヘン酸など)又はその塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩);炭素数16~22の高級アルコール(例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコールなど);脂肪酸グリセリンエステルである、上記脂肪酸とのモノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド(例えば、1-モノステアリン、1-モノパルミチンなど);油脂類(例えば、ヒマシ油、綿実油、大豆油、菜種油、牛脂などの硬化油);ロウ類(例えば、蜜ロウ、カルナバロウ、鯨ロウなど);炭化水素類(例えば、パラフィン、マイクロクリスタリンワックスなど)、ホスホリピッド(例えば、水添レシチンなど)が挙げられる。これらの脂質の中で、例えば、硬化綿実油、硬化ヒマシ油、硬化大豆油、カルナバロウ、ステアリン酸、ステアリルアルコール、マイクロクリスタリンワックスなどが好ましい。

【0038】薬効成分の種類は特に制限されず、ヒト用医薬のみならず、動物薬も含まれる。薬効成分としては、例えば、解熱鎮痛消炎剤、催眠鎮静剤、抗てんかん剤、鎮うん剤、精神神経用剤、末梢神経用剤などの中枢神経用薬;骨格筋弛緩剤、自律神経剤、鎮けい剤などの末梢神経用薬;強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管拡張剤、血管収縮剤などの循環器用薬;気管支拡張剤、鎮咳剤などの呼吸器用薬;消化性潰瘍用剤、消化剤、整腸剤、制酸剤などの消化器用薬;ホルモン剤;抗ヒスタミン剤;ビタミン剤などの代謝性医薬;抗潰瘍剤;抗生物質;化学療法剤などが挙げられる。

【0039】本発明のマトリックスは消化管粘膜付着性を示すので、薬効成分として水溶性薬効成分も有効に使用できる。

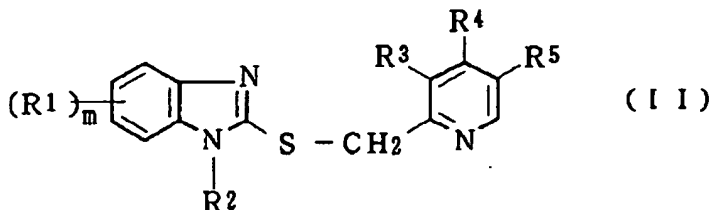
【0040】より具体的には、薬効成分として、例えば、インドメタシン、サリチル酸、トレピブトン、アモキサノクス、アスピリン、パルプロ酸、ケトプロフェン、イブプロフェン、プロベネシド、3,4-ジヒドロ-2,8-ジイソプロピル-3-チオキソ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-アセティックアシッド(以下、AD-5467と称する)、硝酸イソソルバイド、ビンボセチン(vinpocetine)、エスタゾラム、アセ*

*タゾールアミド、パバベリン、トルブタミド、アセトヘキサミド、ベラバミル、キニジン、モルフィン、塩酸ブプレノルフィン、リン酸ジヒドロコディン、エフェドリン、スコボラミン、クロルプロマジン、塩酸マニジピン、塩酸フェニルプロパノールアミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸フェニレフリン、塩酸プロカインアミド、スルファニルアミド、モルシドミン、スルファダイアジン、ディアゼパム、キニジン、N-エチル-N-デメチル-8,9-アンヒドロエリスロマイシン A 6,9-ヘミケタール、エピネフリン、レセルピン、アセトアミノフェン、テオフィリン、カフェイン、セファレキシン、アンピシリン、スルフィソキサゾール、塩酸デラブリル、イブリフラボン、2,2'-[(2-アミノエチル)イミノ]ジエタノールビス(ブチルカルバメート)ジハイドロクロライド、塩酸セフォチアムヘキセチル、シ克蘭デレート、イデベノン[即ち、2-(10-ヒドロキシデシル)-2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノリン]、プロプラノロール、ハロベリドール、クロロサイアザイド、ハイドロクロロサイアザイド、スクラルファート、リボフラビンやアスコルビン酸などの各種ビタミン類、ミネラル類、アミノ酸類などが挙げられる。

【0041】本発明において用いられる好適な薬効成分として、抗潰瘍剤、胃炎治療剤などが挙げられる。このような抗潰瘍剤の具体例としては、2-[(2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール又はその誘導体(以下、単にベンズイミダゾール系化合物と称することがある)およびその塩が挙げられる。前記ベンズイミダゾール系化合物としては、米国特許明細書4628098号に対応する特公平2-44473号公報、特公平3-38247号公報、および米国特許明細書5013743号に対応する特開平3-173817号公報に記載されているような化合物が挙げられる。より具体的には、下記一般式(II)で表される化合物および薬理的に許容される塩が好ましい。

【0042】

【化2】



【式中、R¹は、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルバモイル基、カルバモイルアルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、トリフルオロメチル基、アシル基、カルバモイルオキシ基、ニトロ基、アシルオ

キシ基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルチオ基またはアルキルスルフィニル基を示し、R²は、水素原子、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、アルキルカルボニルメチル基、アルコキシカルボニルメチル基又はアルキルスルホニル基

(6)

特開平5-132416

9

を示す。R³ および R⁵ は、同一又は異なって、水素原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルコキシアルコキシ基を示し、R⁴ は、水素原子、アルキル基、フッ素化されていてもよいアルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、フッ素化されていてもよいアルケニルオキシ基又はフッ素化されていてもよいアルキニルオキシ基を示す。mは0ないし4の整数を示す] 一般式 (I I) の化合物は、前記公報に記載された方法又はそれに準じた方法により製造することができる。

【0043】一般式 (I I) で表される化合物の置換基について以下に簡単に説明する。

【0044】上記式中、R¹ で示されるアルキル基としては炭素数1ないし7のアルキル基が、アルコシカルボニル基のアルコキシ基としては炭素数1ないし4のアルコキシ基が、アルコシカルボニルアルキル基のアルコキシ基としては炭素数1ないし4のアルコキシ基、アルキル基としては炭素数1ないし4のアルキル基が、カルバモイルアルキル基のアルキル基としては炭素数1ないし4のアルキル基が、アルコキシ基としては炭素数1ないし5のアルコキシ基が、ヒドロキシアルキル基のアルキル基としては炭素数1ないし7のアルキル基が、アシル基としては炭素数1ないし4のアシル基が、アシルオキシ基のアシル基としては炭素数1ないし4のアシル基が、アリール基としてはフェニル基が、アリールオキシ基のアリール基としてはフェニル基が、アルキルチオ基のアルキル基としては炭素数1ないし6のアルキル基が、アルキルスルフィニル基のアルキル基としては炭素数1ないし6のアルキル基が挙げられる。

【0045】R² で示されるアルキル基としては炭素数1ないし5のアルキル基が、アシル基としては炭素数1ないし4のアシル基が、アルコシカルボニル基のアルコキシ基としては炭素数1ないし4のアルコキシ基が、アルキルカルバモイル基のアルキル基としては炭素数1ないし4のアルキル基が、ジアルキルカルバモイル基のアルキル基としては炭素数1ないし4のアルキル基が、アルキルカルボニルメチル基のアルキル基としては炭素数1ないし4のアルキル基が、アルコシカルボニルメチル基のアルコキシ基としては炭素数1ないし4のアルコキシ基が、アルキルスルホニル基のアルキル基としては炭素数1ないし4のアルキル基が挙げられる。

【0046】R³、R⁴ および R⁵ で示されるアルキル基としては炭素数1ないし4のアルキル基が、アルコキシ基としては炭素数1ないし8のアルコキシ基が、アルコキシアルコキシ基のアルコキシ基としては炭素数1ないし4のアルコキシ基が挙げられる。

【0047】また R⁴ で示されるフッ素化されていてもよいアルコキシ基のアルコキシ基としては炭素数1ないし8のアルコキシ基が、フッ素化されていてもよいアルケニルオキシ基のアルケニル基としては炭素数2ないし6のアルケニル基が、フッ素化されていてもよいアルキ

10

ニルオキシ基のアルキニル基としては炭素数2ないし6のアルキニル基が挙げられる。フッ素で置換されている場合、置換数は1~9が好ましい。

【0048】一般式 (I I) で表される化合物の薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩などが挙げられる。これらの塩は、通常用いられる手段により、一般式 (I I) で表される化合物から得られる。

【0049】前記一般式 (I I) で表される化合物において、好ましい置換基は次の通りである。R¹ は、水素原子、フッ素原子、メトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、m=1である。置換基 R² は水素原子であり、R³ は水素原子又はメチル基であり、R⁴ は、フッ素化されていてもよい炭素数1ないし4のアルコキシ基、2-プロペニルオキシ基、アリル基であり、R⁵ は水素原子又はメチル基である。置換基 R¹ の置換位置は、4位又は5位、特に5位であるのが好ましい。

【0050】前記一般式 (I I) で表される化合物のうち、特に、R¹ = R² = R⁵ = H、R³ = H、CH₃ の化合物が好ましく、さらに、これらの化合物のうち、R⁴ が、フッ素化された炭素数1ないし4のアルコキシ基が特に好ましい。フッ素化された炭素数1ないし4のアルコキシ基を有する前記化合物には、例えば、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基 (以下、対応する化合物を AG1777 と称することがある)、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ基 (以下、対応する化合物を AG1789 と称することがある)、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ基 (以下、対応する化合物を AG1776 と称することがある)、2, 2, 3, 3, 4, 4-ヘキサフルオロプロトキシ基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロプロトキシ基などが含まれる。

【0051】前記一般式 (I I) で表される化合物及び薬理学的に許容される塩は、胃酸分泌抑制作用を主作用として有すると共に、胃粘膜防御作用も併有する消化性潰瘍治療剤であり、これらを本発明のマトリックスや固形製剤に適用することにより、より効果的な消化性潰瘍治療作用を有する医薬が得られる。

【0052】また、薬効成分にはペプチドやタンパク質も含まれる。ペプチドやタンパク質としては、例えば、インスリン、パソプレッシン、インターフェロン、IL-2、ウロキナーゼ、セラチオペプチダーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、チロトロピンリリーシングホルモン (Thyrotropin releasing hormone、TRH)、ルテナイジングホルモンリリーシングホルモン (luteinizing hormone releasing hormone、LH-RH)、コルチコトロピンリリーシングホルモン (corticotropin releasing hormone、CRF)、成長ホルモンリリーシングホルモン (growth hormone releasi

(7)

特開平5-132416

11

ng hormone, GHRH)、ソマトスタチン (somatostatin)、オキシトシン (oxytocin)、バソプレッシン (vasopressin)、成長ホルモン (growth hormone) などのペプチドやホルモン; EGF (Epidermal Growth Factor)、NGF (Nerve Growth Factor)、IGF (Insulin-like Growth Factor)、FGF (Fibroblast Growth Factor) (例えば、aFGF、bFGFなど)、EPO (Erythropoietin) などの成長因子; カルシトニン (calcitonin); CSF (コロニー刺激因子) などが例示される。bFGFには、rhbFGFムティン、例えば、CS23 (以下、TGP580と称する。ヨーロッパ特許公開番号281822号参照) などのムティンが含まれる。

【0053】これらの薬効成分は、その性質により消化管内における溶解性、吸収部位などが異なる。一般的に、塩基性薬効成分の溶解性は、酸性側で増すもののアルカリ性側では低下する。そのため、マトリックスや製剤中の塩基性薬効成分の溶出速度は、最初に通過する酸性の胃では早く、中性～弱アルカリ性の腸では遅い。逆に、酸性薬効成分は、アルカリ性側では溶解性が増すが、酸性側では溶解性が低下する。そのため、マトリックスや製剤中の酸性薬効成分の溶出速度は、中性～弱アルカリ性の腸では早く、最初に通過する胃では遅い。

【0054】そこで、胃および腸の双方において、pHとは無関係に、一定の速度で薬効成分を溶出させるため、ポリグリセリン脂肪酸エステル又は脂質を含有する常温で固体のマトリックスは、酸性薬効成分とともに、水に対して不溶ないし難溶の固体塩基とを含有していてもよく、塩基性薬効成分とともに、腸溶性ポリマーとを含有していてもよい。

【0055】酸性薬効成分には、塩の形態でないもの水溶液が酸性 (例えば、pH1.5～7.0、好ましくは2.0～6.8) を示す成分が含まれる。このような酸性薬効成分としては、例えば、インドメタシン、サリチル酸、AD-5467、トレピプトン、アモキサノクス、アスピリン、バルプロ酸、ケトプロフェン、イブプロフェン、アスコルビン酸、プロベネシドなどが挙げられる。これらの酸性薬効成分の中で、AD-5467、トレピプトン、インドメタシンなどが常用される。

【0056】前記固体塩基の水に対する溶解度は、例えば、37℃において0.1g/ml以下、好ましくは0.001g/ml以下である。溶解度の低い固体塩基は、好ましい結果を与える。固体塩基としては、例えば、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、ケイ酸 (サイロイド、エアロシル)、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (ノイシリン)、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸ナトリウムなどの周期表第I, II, III属の金属の酸化

12

物、水酸化物、無機酸塩または有機酸塩などが挙げられる。これらの固体塩基は、1種又は2種以上用いられる。

【0057】固体塩基の粒径は、通常、50μm以下、好ましくは0.05～20μm程度である。固体塩基の使用量は、全重量に対して通常1～80重量%、好ましくは1～50重量%、より好ましくは10～30重量%程度である。

【0058】塩基性薬効成分には、塩の形態でないもの水溶液が塩基性 (例えばpH7.0～13.0、好ましくは7.0～10.5) を示す成分が含まれる。塩基性薬効成分としては、例えば、ビンボセチン、エスタゾラム、アセタゾールアミド、パバベリン、トルブタミド、アセトヘキサミド、ベラバミル、キニジン、モルフィン、エフェドリン、スコブラミン、クロルプロマジン、マニジピンなどが挙げられる。これらの塩基性薬効成分の中で、例えば、ビンボセチン、アセタゾールアミドなどが常用される。

【0059】腸溶性ポリマーとしては、胃では殆ど溶解せず腸で溶解するものが用いられる。腸溶性ポリマーは、例えば、分子量30000～50000、好ましくは70000～400000程度の酸性高分子が好ましい。腸溶性ポリマーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース (興人社製: 商品名CMEC-AQ)、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー [レームファルマ(Rohm Pharma)社 (ドイツ) 製、商品名オイドラギット (Eudragit) L100-55, オイドラギット L100, オイドラギット S100] などが例示される。腸溶性ポリマーは、1種又は2種以上用いられる。これらの腸溶性ポリマーの中で、例えば、オイドラギットL100-55などが常用される。

【0060】腸溶性ポリマーは微粉末状で使用するのが好ましい。腸溶性ポリマーの粒径は、通常、50μm以下、好ましくは0.05～10μm程度である。腸溶性ポリマーの添加量は、全重量に対して、通常、1～80重量%、好ましくは1～50重量%、より好ましくは10～30重量%程度である。

【0061】薬効成分の含有量は、マトリックス全体の0.0001～95重量%、好ましくは0.1～90重量%程度である。

【0062】本発明のマトリックスは、(A) 前記薬効成分とポリグリセリン脂肪酸エステルとを含有するマトリックス粒子の少なくとも表層近傍に、粘性物質が分散したマトリックスと、(B) 前記薬効成分と脂質とを含有するマトリックス粒子の少なくとも表層近傍に、粘性物質が分散したマトリックスと、(C) 前記各マトリックス粒子が、粘性物質を含有するコーティング剤でコーティングされているマトリックスとに大別される。

(8)

特開平5-132416

13

【0063】前記各マトリックス粒子における前記ポリグリセリン脂肪酸エステル及び／又は脂質の含有量は、重量換算で、薬効成分量に対して0.001～1000倍、好ましくは0.001～50倍程度である。

【0064】前記ポリグリセリン脂肪酸エステルを含むマトリックス(A)(C)のマトリックス粒子に、例えば、脂質を含有させることにより一層好ましい結果を得ることができる。脂質としては、製剤上許容しうる水不溶性物質であり、かつ薬効成分の溶出速度を調整する作用を有するものが用いられる。このような脂質には、前記例示の化合物が含まれる。

【0065】ポリグリセリン脂肪酸エステルと併用する場合、脂質の使用量は、消化管粘膜への付着性が損われない範囲で使用でき、通常、重量換算で、薬効成分の約0.01～100倍、好ましくは1～20倍である。

【0066】さらに、マトリックス(A)(B)(C)のマトリックス粒子には、特に支障のない限り、固形製剤、特に細粒剤または顆粒剤の製造に用いられる慣用の添加剤を使用してもよい。添加剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、タルク、結晶セルロース(アビセルなど)、粉糖、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどの賦形剤；澱粉、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなどの結合剤；カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムなどの崩壊剤；アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤などの界面活性剤；水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、硫酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、スクラルファートなどの制酸剤や粘膜保護剤；着色剤；矯味剤；吸着剤；防腐剤；湿潤剤；帯電防止剤；崩壊延長剤などが挙げられる。これらの添加剤の添加量は、粘膜に対する付着性を損わない範囲で適宜選択できる。

【0067】本発明の消化管粘膜付着性マトリックス(A)(B)(C)は、常温で固体である。好ましいマトリックスの融点は、例えば、30～120℃、好ましくは40～120℃程度である。

【0068】前記マトリックス(A)(B)において、粘性物質は、ポリグリセリン脂肪酸エステル及び／又は脂質と薬効成分とを含むマトリックス粒子の全体に分散していてもよく、マトリックス粒子を被覆する被膜中に分散していてもよい。マトリックスの粘性物質は、水に

14

より粘性を示し、マトリックス粒子の表面に滲出するためか、消化管粘膜に対して付着性を示す。従って、本発明のマトリックスは、消化管内での滞留時間が長く、薬効成分が徐々に消化管中で溶解し、吸収させることができる。また、マトリックスは、消化管内の特定の部位に効率よく付着する。そのため、直接作用により効果が発現する薬効成分でも、作用部位との接触時間が長くなり、薬効成分の薬理活性を持続させることができる。さらに、水難溶性薬効成分であっても、消化管内の特定の部位で徐々に溶出させ、長時間に亘り薬効成分を有効に活用できる。

【0069】マトリックス(A)(B)のマトリックス粒子において、前記粘性物質の含有量は、全重量の0.005～95重量%、好ましくは0.5～30重量%、さらに好ましくは1～10重量%程度である。

【0070】マトリックス(A)は、粘性物質とポリグリセリン脂肪酸エステルと薬効成分を分散することにより、マトリックス(B)は粘性物質と脂質と薬効成分を分散することにより製造できる。例えば、ポリグリセリン脂肪酸エステル又は脂質を含む常温で固体のマトリックスを融点以上に加熱して溶解し、粘性物質及び薬効成分を添加して分散させた後、冷却することにより、マトリックスを得ることができる。前記マトリックスの加熱温度は、例えば、40～150℃、好ましくは50～110℃、より好ましくは50～90℃程度である。

【0071】前記溶解したマトリックスには、薬効成分が酸性薬効成分である場合には、前記固体塩基を、塩基性薬効成分である場合には、腸溶性ポリマーを添加してもよい。ポリグリセリン脂肪酸エステル及び／又は脂質を溶解する際には、前記添加剤と共に加熱溶解してもよく、各成分をそれぞれ加温溶解して混合してもよい。また、薬効成分と共に、粘性物質及び添加剤の粒子を添加することもできる。

【0072】前記マトリックスを含む細粒剤および顆粒剤は、慣用の造粒機などを用いて製造できる。細粒剤および顆粒剤は、冷却下で製造するのが好ましい。例えば、噴霧冷却、特にスプレーチリングなどにより球形の細粒剤を得るのが好ましい。スプレーチリングは、例えば、10～6000回転/分、好ましくは900～6000回転/分、より好ましくは1000～3000回転/分の高速回転ディスク上に一定流速で、溶解したマトリックスを滴下する等により行うことができる。回転ディスクとしては、例えば、直径5～100cm、好ましくは10～20cmの平滑円盤、例えばアルミニウム製円盤などが使用できる。また、溶解したマトリックスの滴下速度は、所望する細粒剤の粒径に応じて選択できるが、通常、2～200g/分、好ましくは5～100g/分程度である。このようにして得られた粒状物は、より真球に近く、コーティング剤により均一なコーティング被膜を効率よく形成できる。

(9)

特開平5-132416

15

【0073】前記マトリックス(A)(B)は、溶媒を用い、前記成分を練合などにより分散して造粒することにより調製してもよい。この場合には、薬効成分に対する熱の作用を抑制できるので、ペプチドやタンパク質などの薬効成分であっても、その失活を抑制しながら、マトリックスを容易に得ることができる。

【0074】前記マトリックス(C)のマトリックス粒子は、少なくとも粘性物質を含有するコーティング剤でコーティングされていればよい。コーティング剤は、前記粘性物質に加えて、前記ポリグリセリン脂肪酸エステル、前記脂質、前記腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーの少なくとも1つの成分を含んでいてもよい。この場合、前記成分に対して相溶性に乏しいか、相溶しない粘性物質を用いると、粘性物質が分散したコーティング被膜でマトリックス粒子を被覆できる。さらにコーティング剤は、前記薬効成分や添加剤を含有していてもよい。

【0075】前記水不溶性ポリマーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(日局11)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(信越化学工業(株)製)、カルボキシメチルエチルセルロース(フロイント産業製、CMC、局外規1986)、セルロースアセテートトリメリテート(イーストマン(Eastman)社製)、セルロースアセテートフタレート(日局11)、エチルセルロース(旭化成(株)製、FMC)、アミノアルキルメタクリレートコポリマー[レームファルマ社製、商品名オイドラギット(Eudragit)E100]、アミノアルキルメタクリレートコポリマー(レームファルマ社製、商品名オイドラギットRS、RN100L、RSPML、RN100、RSPM)、メタクリル酸コポリマーL(レームファルマ社製、商品名オイドラギットL100)、メタクリル酸コポリマーL-D(レームファルマ社製、商品名オイドラギットL-30-D-55)、メタクリル酸コポリマーS(レームファルマ社製、商品名オイドラギットS-100)、ポリビニルアセテートフタレート(COLORCON)、商品名オイドラギットNE30-D(レームファルマ社製)などが挙げられる。これらの水不溶性ポリマーは、1種又は2種以上使用できる。

【0076】粘性物質の割合は、コーティング剤の固形分全体の0.005~100重量%、好ましくは0.05~95重量%、さらに好ましくは0.5~30重量%、より好ましくは1~10重量%程度である。

【0077】また、粘性物質と、ポリグリセリン脂肪酸エステル、脂質、腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーの少なくとも1つの成分とを併用する場合、粘性物質の割合は、0.005~95重量%、好ましくは0.5~30重量%、さらに好ましくは1~10重量%程度である。

16

【0078】さらに、コーティング剤において、ポリグリセリン脂肪酸エステル、脂質、腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーから選択された二種以上の成分を併用してもよい。前記ポリグリセリン脂肪酸エステル及び/又は脂質と、腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーから選択された他の成分とを併用する場合、その好ましい割合は、ポリグリセリン脂肪酸エステル及び/又は脂質の総量1重量部に対して、他の成分0.0001~1000重量部、好ましくは0.01~100重量部、より好ましくは0.01~10重量部程度である。

【0079】コーティング剤のコーティング量は、固形製剤の種類、所望する粘膜に対する付着性などに応じて選択できる。固形製剤に対するコーティング量は、錠剤では0.1~30重量%、好ましくは0.5~10重量%程度であり、丸剤、顆粒剤では0.1~50重量%、好ましくは1~20重量%程度であり、細粒剤では0.1~100重量%、好ましくは1~50重量%程度である。

【0080】コーティングに際しては、必要に応じて、一般的に用いられる前記添加剤をコーティング剤に添加してコーティングしてもよく、コーティング剤と、前記添加剤をそれぞれ別々に用いてコーティングしてもよい。添加剤の使用量は、例えば、コーティング剤の固形分に対して0.1~70重量%、好ましくは1~50重量%、より好ましくは20~50重量%程度である。

【0081】コーティングには、慣用の方法、例えば、パンコーティング法、流動コーティング法、転動コーティング法などが採用できる。コーティング剤が、水や有機溶媒を含む溶液又は分散液である場合には、スプレーコーティング法も採用できる。前記水や有機溶媒の使用割合は、例えば25~99重量%程度である。有機溶媒の種類は特に制限されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類；アセトン等のケトン類；クロロホルム、ジクロロメタン、トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類などが使用できる。

【0082】本発明のコーティング剤において、ポリグリセリン脂肪酸エステル及び/又は脂質を用いる場合、ポリグリセリン脂肪酸エステル及び/又は脂質と、必要に応じてその他の添加剤とを加熱溶解して混合し、水と混和して乳化した後、固形製剤の表面に噴霧し、乾燥することにより、被覆製剤としてもよい。また、コーティングパンのような装置内で、温風により予熱した固形製剤に、本発明のコーティング剤を投入して溶解、展延させることによりコーティングしてもよい。

【0083】固形製剤は、通常25~60℃、好ましくは25~40℃でコーティングするのが好ましい。

【0084】コーティングに要する時間は、コーティング方法、コーティング剤の特性や使用量、固形製剤の特性などを考慮して適宜選択できる。

(10)

特開平5-132416

17

【0085】本発明のコーティング剤を用いて、例えば、細粒剤、顆粒剤、丸剤、錠剤などをコーティングすることにより、粘膜付着性を付与できる。このため、本発明のコーティング剤は、広い範囲の薬効成分、例えば、前記ポリグリセリン脂肪酸エステルや脂質を加熱溶解し、薬効成分などを添加して調製したマトリックス粒子に限らず、熱の作用により失活し易い、ペプチドやタンパク質などの薬効成分を含むマトリックス粒子にも適用できる。熱の作用により失活し易い薬効成分を含むマトリックス粒子は、ポリグリセリン脂肪酸エステルを用いることなく、薬効成分が失活しない低温で、前記結合剤、賦形剤、崩壊剤などの添加剤、必要に応じて前記脂質とともに、造粒することにより調製できる。また、マトリックス粒子は、水や有機溶媒を用いて、前記成分を練合などにより分散して造粒することにより調製してもよい。

【0086】なお、前記マトリックス(A)(B)(C)において、消化管内で前記粘性物質による粘膜付着性が確保される限り、マトリックスは、必要に応じて、さらに、腸溶性被膜、胃溶解性などの被膜で被覆されていてもよい。例えば、吸収部位近くで溶解する腸溶性被膜で被覆されている場合、吸収部位に付着して標的指向型として薬物の吸収を促進できる可能性がある。

【0087】本発明の固形製剤は、細粒剤、顆粒剤、丸剤、前記細粒剤や顆粒剤を打錠した錠剤、カプセル内に前記細粒剤や顆粒剤を充填したカプセル剤の形態などであってもよい。好ましい製剤は、細粒剤および顆粒剤である。脂質を含むマトリックス(A)(C)は細粒剤として適している。細粒剤の粒径分布は、例えば、10～500 μ mの粒子75重量%以上、500 μ m以上の粒子5重量%以下、10 μ m以下の粒子10重量%以下である。好ましい細粒剤の粒径分布は、105～500 μ mの粒子75重量%以上、500 μ m以上の粒子5重量%以下、74 μ m以下の粒子10重量%以下である。顆粒剤の粒径分布は、例えば、500～1410 μ mの粒子90重量%以上、177 μ m以下の粒子5重量%以下である。

【0088】

【発明の効果】本発明のマトリックスおよび固形製剤は、消化管粘膜に付着して、消化管内での滞留時間を長くし、また吸収部位における吸収を促進させて、薬効成分が生体により有効に利用される。

【0089】また、本発明のマトリックスおよび固形製剤は、消化管内の特定の部位に付着し、薬効成分を生体に直接作用させることができる。

【0090】さらに、本発明のマトリックスおよび固形製剤は、薬効成分が難溶性であっても、薬効成分を有効に利用できる。

【0091】本発明のコーティング剤は、製剤に、消化管粘膜に対する付着性を付与する。

18

【0092】

【実施例】以下に、実施例および比較例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

【0093】実施例1

ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド(阪本薬品(株)製、商品名PS-310)10gを85℃に加熱溶解し、イデベノン6g、アクリル酸系重合体(ザビーエフ グッドリッチ社製、商品名カーボポール934P)2gを添加し、80℃に保って15分攪拌し分散させた。溶解混合物を、1500rpmで回転している直径15cmのアルミニウム製ディスクに10g/分の速度で滴下することにより、30メッシュの篩を通過し、かつ80メッシュの篩を通過しない(以下、30/80メッシュと略記する)球状の細粒剤を得た。

【0094】実施例2

実施例1で用いた、ステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド11.5g、イデベノン6.0g、およびアクリル酸系重合体0.5gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0095】実施例3

実施例1で用いたステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド100gを85℃に加熱溶解し、イデベノン60gを添加し、15分攪拌した。得られた溶解混合物を、1500rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに10g/分の速度で滴下することにより、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0096】実施例1で用いたアクリル酸系重合体4gをエタノール200mlに分散し、コーティング液を調製した。

【0097】転動コーティング機(フロイント産業製、CF)に前記細粒50gを投入し、回転速度600rpm、送風温度46℃、品温32℃に保ちながら、前記コーティング剤を1分間に1mlの速度で添加することによりコーティングし、被覆細粒を得た。

【0098】比較例1

実施例1で用いたステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド50g、イデベノン100gを用い、アクリル酸系重合体でコーティングすることなく、実施例3と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0099】実験例1

実施例3と比較例1で得られた細粒を、1昼夜絶食させたラット(体重450g、12週齢)に、100mg/Kgの割合で水0.2mlと共に経口投与し、3時間後に開腹して胃内を観察したところ、比較例1で得た細粒は、胃内にその存在が認められなかったが、実施例3で得た細粒は、胃内に付着していた。

【0100】実施例4

実施例1で用いたステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセリド100g、イデベノン80g、およびコーンスター

(11)

特開平5-132416

19

20

チ20gを用いる以外、実施例3と同様にして被覆細粒剤を得た。

【0101】実施例5

実施例1で用いたステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド12g、ステアリン酸（モノ）テトラグリセリド（阪本薬品（株）製、商品名MS-310）4g、リポフラビン2g、および実施例1で用いたアクリル酸系重合体2gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/＊

＊80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0102】実施例6および7

ポリグリセリン脂肪酸エステル、リポフラビンおよびアクリル酸系重合体を、下記の割合（g）で用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0103】

	実施例6	実施例7
ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド	12.75	13.125
ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド	4.25	4.375
リポフラビン	2	2
実施例1で用いたアクリル酸系重合体	1	0.5

実施例8～10

ポリグリセリン脂肪酸エステル、アセトアミノフェンおよびアクリル酸系重合体を、下記の割合（g）で用いる※

※以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0104】

	実施例8	実施例9	実施例10
ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド	13.5	13	12
アセトアミノフェン	6	6	6
実施例1で用いたアクリル酸系重合体	0.5	1	2

実施例11

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド147.0g、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド13.4g、ピンボセチン15.0g、および実施例1で用いたアクリル酸系重合体27.6gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/60メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0105】実施例12

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド79.1g、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド8.4g、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー〔レームファルマ社（ドイツ）製、商品名オイドラギットL100-55〕62.0g、およびピンボセチン7.5gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0106】次いで、実施例3と同様にして、得られた細粒剤を実施例3のコーティング剤でコーティングし、被覆細粒剤を得た。

【0107】実施例13

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド18g、塩酸フェニルプロパノールアミン1g、およびアクリル酸系重合体（和光純薬工業（株）、ハイビスワコー104）1gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0108】実施例14

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド10g、AD-5467 8g、および実施例1で用いたアクリル酸系重合体2gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0109】比較例2

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド10g、およびAD-5467 10gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0110】実験例2

実施例14と比較例2で得られた細粒を、実験例1と同様にして、ラットに経口投与し、3時間後に開腹して胃内を観察したところ、比較例2で得た細粒は、胃内にその存在が認められなかったが、実施例14で得た細粒は、胃内に付着していた。

【0111】実験例3

実施例14と比較例2で得られた細粒のうち、30/42メッシュの細粒100個を、一昼夜絶食させた数匹のラット（体重300～400g、10～12週令）に水0.5mlと共に経口投与した。投与後、1、3、5、8時間後に開腹し、胃と、小腸の上部、中部及び下部に残存している細粒の個数（平均値）を測定した。結果を表1に示す。

【0112】

【表1】

(12)

特開平5-132416

21

22

表 1

経過時間 (hr)		胃	小腸		
			上部	中部	下部
1	実施例14	78.4	9.4	6.1	0
	比較例2	20.8	4.3	42.8	2.0
3	実施例14	25.3	7.3	22.3	40.5
	比較例2	2.3	4.6	4.2	62.5
5	実施例14	5.5	2.0	16.0	66.3
	比較例2	0.3	0	3.0	39.7
8	実施例14	1.0	9.5	15.3	18.9
	比較例2	0	0	0.4	2.7

実施例15

硬化綿実油10g、AD-5467 8g、および実施例13で用いたアクリル酸系重合体2gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0113】実施例16

ステアリン酸16g、リボフラビン2g、および実施例13で用いたアクリル酸系重合体2gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0114】実施例17

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド27g、マイクロクリスタリンワックス〔日本精蠟（株）、Hi-Mic1080〕3g、ピンボセチン2g、および実施例13で用いたアクリル酸系重合体8gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0115】実験例4

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド16g、およびステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド0.5gを85℃に加熱溶解し、下記12種の粘性物質4gを添加し、80℃に保って15分間攪拌し分散させた。

【0116】アクリル酸系重合体：カーボポール934P、ハイビスワコー103、ハイビスワコー104セルロースエーテル：HPMC-65SH50、HPMC-65SH4000（ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906）、TC-5（ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910）、CMC-ナトリウム

天然粘性物質：ペクチン、トラガントガム、キサンタン

ガム、ゼラチン、カンテン

溶解混合物を、1500rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに10g/分の速度で滴下することにより30/42メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0117】また、対照として、ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド16g、およびステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド0.5gを85℃に加熱溶解し、溶解混合物を1500rpmで回転している直径15cmのアルミ製ディスクに10g/分の速度で滴下することにより30/42メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0118】上記のようにして得られた細粒剤について、以下の方法で、インビトロ(in vitro)、インビボ(in vivo)における粘膜附着性を観察した。

【0119】インビトロでの観察

ラット（体重400～500g、12週令）の小腸を摘出し、生理食塩水で数回洗浄した。摘出した小腸を4cmの長さに切断した後、垂直に切り開き、切断片の粘膜側を上にして、プラスチックホルダーに装着した。ホルダーに装着した後、生理食塩水で再度洗浄した。次いで、細粒剤を粘膜上に散布し、該粘膜組織をデシケーター中（相対湿度93%、室温）で保存した。20分経過後、ペリスターポンプを用いて生理食塩水（流量：22ml/分）で2分間洗い流し、細粒剤の附着性を観察した。

【0120】そして、細粒剤の附着性を以下の基準で評価した。結果を表2に示す。

【0121】優：附着量が非常に多い

良：附着量が多い

可：附着している

(13)

特開平5-132416

23

24

不可：付着していない
【0122】

*【表2】

*
表 2

粘 性 物 質	付 着 性
カーボボール934P	優
ハイビスワコー103	優
ハイビスワコー104	優
HPMC-65SH50	可
HPMC-65SH4000	可
TC-5	可
CMC-ナトリウム	可
ペクチン	良
トラガンガム	良
キサントガム	可
ゼラチン	可
カンテン	良
対照（粘性物質含有せず）	不 可

インビトロでの観察において、対照としての細粒剤は粘膜に全く付着していなかった。一方、粘性物質を含有する細粒剤は小腸の粘膜への付着が観察された。特に、カーボボール934P、ハイビスワコー103および104を含む細粒剤は粘膜に非常に良く付着していた。

【0123】インビボでの観察

得られた細粒剤を、1昼夜絶食させたラット（体重40

0～500g、12週令）に、100mg/kgの割合で水0.2mlと共に経口投与した。3時間経過後に開腹して胃内を観察し、上記と同様の基準で付着性を評価した。結果を表3に示す。

【0124】

【表3】

(14)

特開平 5-132416

25

26

表 3

粘性物質	付着性
カーボール 934P	優
ハイビスワコー 103	優
ハイビスワコー 104	優
HPMC-65SH50	良
HPMC-65SH4000	良
TC-5	可
CMC-ナトリウム	可
ペクチン	可
トラガンガム	可
キサンタンガム	可
ゼラチン	可
カンテン	良
対照（粘性物質含有せず）	不可

インビボでの観察において、対照としての細粒剤は胃内にその存在が認められなかったが、粘性物質を含有する本発明の細粒剤は胃内に付着していた。特に、カーボール 934P、ハイビスワコー 103 および 104 を含有する細粒剤は胃壁に非常に良く付着していた。

【0125】実施例 18

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド（阪本薬品（株）製、商品名 PS-310）50g、インドメタシン 40g、アクリル酸系重合体（和光純薬工業（株）、ハイビスワコー 104）10g を用いる以外、実施例 1 と同様にして、30/80 メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0126】実験例 5

実施例 18 で得られた細粒を、1 昼夜絶食したラット（体重 300g、9 週令）に、インドメタシンとして 5mg/kg の割合で、実験例 1 と同様にして経口投与した。

【0127】また、対照として、インドメタシンを 5 重量% 含むアラビアゴムサスペンションを、インドメタシンとして 5mg/kg の割合で、上記と同様のラットに経口投与した。

【0128】そして、ラットの尾静脈より経時的に血液をサンプリングし、血中のインドメタシンの濃度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）の推移を調べた。結果を表 4 に示す。

【0129】

【表 4】

(15)

特開平5-132416

27

28

表 4

時間 (h r)	血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						
	1	2	3	5	8	11	24
実施例18	2.5	6.5	8.9	10.1	9.2	9.2	1.1
対照	17.9	17.5	14.8	11.3	7.5	4.1	0.8

実施例19

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド（阪本薬品（株）製、商品名PS-310）101.25g、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド（阪本薬品（株）製、商品名MS-310）3.75g、ビンボセチン7.5g、水酸化マグネシウム15g、アクリル酸系重合体（和光純薬工業（株）、ハイビスワコー104）22.5gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0130】実施例20

ベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド（理研ビタミン（株）製、商品名ボエムJ-46B）40g、アセトアミノフェン10gを用い、比較例2と同様にして、60/100メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0131】得られた細粒剤1重量部を、熔融混合物〔ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド（阪本薬品（株）製、商品名PS-310）：アクリル酸系重合体（和光純薬工業（株）、ハイビスワコー104）：乳糖＝16：3：1（重量比）〕1重量部と混合した、得られた熔融混合物を、1500rpmで回転している直径15cmのアルミニウム製ディスクに10g/分の速度で滴下することにより、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0132】実験例6

実施例20で得られた細粒を、実験例1と同様にして、ラットに経口投与し、3時間後に開腹して胃内を観察したところ、細粒が胃内に付着していた。

【0133】実施例21

*ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド10g、クロロサイアザイド8gおよび実施例1で用いたアクリル酸系重合体2gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0134】比較例3

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド10.6g、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド5.4gおよびクロロサイアザイド4gを用いる以外、実施例1と同様にして、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

20 【0135】実験例7

実施例21と比較例3で得られた細粒を、実験例1と同様にして、ラットに経口投与し、3時間後に開腹して胃内を観察したところ、比較例3で得た細粒は胃内にその存在が認められなかったが、実施例21で得た細粒は胃内に付着していた。

【0136】実験例8

実施例21で得た細粒を一昼夜絶食させたラット（体重250g、8週令）に10mg/ラットの割合で水0.2mlと共に経口投与した。

30 【0137】また、対照として、アラビアゴムを5%（W/V）含む蒸留水中に、クロロサイアザイドを懸濁させた懸濁液を、クロロサイアザイドとして10mg/ラットの割合で経口投与した。

【0138】そして、ラットの尾静脈より経時的に血液をサンプリングし、血中のクロロサイアザイドの濃度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）の推移を調べた。結果を表5に示す。

【0139】

* 【表5】

表 5

時間 (h r)	血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						
	0.5	1	2	3	5	8	10
実施例21	0.39	0.37	0.38	0.52	1.17	0.93	0.78
対照	0.83	0.50	0.71	0.58	0.42	0.34	0.21

実施例21で得られた細粒を投与したラットでは、クロ

ロサイアザイドの血中濃度が高く、しかも長く持続し

た。 【0140】実施例22

(16)

特開平5-132416

29

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド12g、塩酸ブプレノルフィン6gおよび実施例13で用いたアクリル酸系重合体2gを用いる以外、実施例1と同様にし、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0141】実施例23

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド9.5g、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド0.5g、スクラルファート（sucral fate）〔日本合成化学（株）社製、商品名Sulcose〕2gおよび実施例13で用いたアクリル酸系重合体2gを用いる以外、実施例1と同様にし、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0142】実施例24

ベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド（理研ビタミン（株）製、商品名ボエムJ-46B）13.5g、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド0.5g、リン酸ジヒドロコディン1g、水酸化マグネシウム2gおよび実施例13で用いたアクリル酸系重合体2gを用い、実施例1と同様にし、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0143】実施例25

ベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド13.5g、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド0.5g、リン酸ジヒドロコディン1g、炭酸カルシウム3gおよび実施例13で用いたアクリル酸系重合体2gを用い、実施例1と同様にし、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0144】実施例26

実施例5で得られた細粒25gを下記の方法によりコーティングし、コーティング細粒を得た。すなわち、細粒25gをミニCF装置（CF Granulator、フロイント社製）に入れ、ロータ回転数550rpmとし、オイドラギット（Eudragit）L100-55〔レームファルマ（Rohm Pharma）社製〕の5%（W/V）エタノール溶液を0.7ml/分で噴霧し、24/80メッシュの球状の細粒を得た。

【0145】実施例27

実施例5で得られた細粒25gを、コーティング液としてヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製、HPC-L）の5%（W/V）エタノール溶液を用いる以外、実施例26と同様にし、24/80メッシュの球状の細粒を得た。

【0146】実施例28

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド10g、クロロサイアザイド4gおよびNOVEON AA1〔ザビーエフグッドリッチ社（The B.P. Goodrich Comp

30

any）製〕2gを用いる以外、実施例1と同様にし、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0147】実施例29

実施例5で得られた細粒50g、結晶セルロース45g、クロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol、FMC Corporation）5g、ステアリン酸マグネシウム0.3gを混合し、直径100mmの平らな面を有する杵でを用い、0.5ton/cm²で打錠し、錠剤を得た。

【0148】実施例30

ベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド15g、AG17892gおよび実施例13で用いたアクリル酸系重合体3gを用い、実施例1と同様にし、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0149】実施例9

実施例30で得られた細粒を実験例1と同様にし、ラットに経口投与し、3時間後に開腹して胃内を観察したところ、該細粒は胃内に付着していた。

【0150】実施例31

ステアリン酸ペンタ（テトラ）グリセリド500gに、ステアリン酸モノ（テトラ）グリセリド500gを添加し、90℃に加温して熔融し、2000rpmで回転している直径15cmのアルミニウム製ディスクに、20g/分の速度で滴下することにより、42/60メッシュの球状のポリグリセリン脂肪酸エステルを得た。

【0151】前記42/60メッシュのポリグリセリン脂肪酸エステル100g、実施例13で用いたアクリル酸系重合体50gおよびリボフラビン40gを流動造粒機〔富士産業（株）製、FD-3S型〕に投入し、給気温度を54℃に設定して加熱流動させ、流動層内で浮遊するアクリル酸系重合体およびリボフラビンの粒子がなくなったことを確認してから、熱源を停止し、冷却することにより、顆粒を得た。

【0152】実施例32

スルファサラジン〔シグマケミカルカンパニー（Sigma Chemical Company）〕40g、ベヘン酸ヘキサ（テトラ）グリセリド50gおよび実施例13で用いたアクリル酸系重合体10gを用い、実施例1と同様にし、30/80メッシュの球状の細粒剤を得た。

【0153】実施例33

実施例32で得られた細粒25g、コーティング液としてオイドラギット（Eudragit）S-100〔レームファルマ（Rohm Pharma）社製〕の5%（W/V）エタノール溶液を用いる以外、実施例26と同様にし、24/80メッシュの球状の細粒を得た。

(17)

特開平5-132416

【手続補正書】

【提出日】平成4年6月10日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正内容】

【0050】前記一般式(I I)で表される化合物のうち、特に、 $R^1 = R^2 = R^3 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 CH_3 の化合物が好ましく、さらに、これらの化合物のうち、 R^4 が、フッ素化された炭素数1ないし4のアルコキシ基である化合物が特に好ましい。 $R^1 = R^2 = R^3 = H$ 、 $R^3 = CH_3$ であって、 R^4 としてフッ素化された炭素

数1ないし4のアルコキシ基を有する前記化合物には、例えば、 R^4 として2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を有する化合物(以下、この化合物をAG1777と称することがある)、 R^4 として2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ基を有する化合物(以下、この化合物をAG1789と称することがある)、 R^4 として2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ基を有する化合物(以下、この化合物をAG1776と称することがある)、 R^4 として2, 2, 3, 3, 4, 4-ヘキサフルオロプロトキシ基を有する化合物、 R^4 として2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロプロトキシ基を有する化合物などが含まれる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/14		C 7329-4C		
47/44		B 7329-4C		
		C 7329-4C		
// A 6 1 K 31/44	A C L	7252-4C		